

Metoprolol-tartarát tartalmú, különböző polimereket tartalmazó tapaszok vizsgálata és értékelése

Doktori tézisek

Papp József

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Marton Sylvia, Ph.D.

Konzulens: Dr. Zelkó Romána, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Balogh Judit, Ph.D.

Dr. Vecsernyés Miklós, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bagdy György, D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tekes Kornélia, Ph.D.

Dr. Csányi Erzsébet, Ph.D.

Budapest

2012

BEVEZETÉS

A transzdermális terápiás rendszerek lehetővé teszik, hogy az alkalmazott hatóanyag a bőr rétegein keresztül kontrollált mennyiségben kerüljön a szisztémás keringésbe. Ezek a rendszerek könnyen applikálhatóak a bőrön, illetve az eltávolításuk bármikor megoldható. A hatóanyagok szervezetbe juttatásának ez a módja különösen akkor nyer jelentőséget, amikor egy krónikus betegség esetében valamilyen hatóanyag hosszú távon kerül terápiás alkalmazásra. Kardiovaszkuláris megbetegedések esetében a transzdermális alkalmazás különösen ígéretes, mint ahogy ezt bizonyítják a már forgalomban lévő készítmények, úgymint a nitroglicerín és clonidin tapaszok. Különböző típusú β -blokkolók szintén kerültek transzdermális készítményekben kipróbálásra a kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére; az eddigi eredmények ígéretesnek tűnnek a jövőre vonatkozóan. A metoprolol-tartarát egy szelektív, β -blokkoló hatóanyag, amely különösen nem súlyos hipertenzió illetve angina pectoris hosszú távú kezelésében kerül alkalmazásra. A hatóanyag hidrofil karakterű, 95 %-a abszorbeálódik, biohasznosíthatósága 40 és 50 % között mozog orális adagolási formában. A plazma koncentráció csúcs az adagolást követően 2-3 órával érhető el, a hatóanyag felezési ideje 3 és 7 óra között mozog. Ezek a jellemzők eredményezik azt, hogy a metoprolol-tartarát gyakori adagolása szükségszerű ahhoz, hogy a megfelelő koncentráció elérhető legyen a hosszú távú kezelés során. Az n-oktanol/víz megoszlási hányados értéke 0,98 pH 7,4 mellett. A hatóanyag ezen jellemzői alapján elmondható, hogy ideálisan alkalmazható transzdermális készítményekben, amelyek napi egyszeri adagolást tesznek lehetővé, ezzel is növelve a beteg compliance-t.

Mátrix típusú TTS megfelelő hordozó rendszer lehet a metoprolol-tartarát szabályozott leadására. Az alkalmazott különböző összetételű polimer mátrixok lehetővé teszik a hatóanyag-leadás sebességének és mennyiségének szabályozását. Az akrilát polimerek és az éterezett cellulóz polimerek gyakran kerülnek alkalmazásra gyógyszerészeti készítményekben különböző céllal: lehetnek tabletták kötő-, bevonó anyagai, emellett lehetővé tehetik retard tabletták kialakítását. Az akrilát típusú polimerek megfelelő bőr kompatibilitással rendelkeznek, emellett alkalmasak filmek kialakítására. Ugyanez elmondható a cellulóz típusú polimerekről is. Az öntéses módszer alkalmazásával a két típusú polimer kitűnően kombinálható filmek képzésére. A megfelelő polimerek

kiválasztásával szabályozható, hogy a hatóanyag milyen mennyiségben, illetve milyen sebességgel kerüljön leadásra az adott mátrix rendszerből.

A polimer filmek szerkezetének jellemzésére főként NMR, röntgen diffrakciós módszerek és termoanalitikai módszerek állnak rendelkezésre. Az AFM (atomic force microscopy) alkalmazásával részletesebb információ nyerhető a filmek 3D szerkezetéről. Egy új, ígéretes módszer a pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia (PALS) alkalmazása, ami értékes adatokat szolgáltat a tapaszok szupramolekuláris jellemzőiről azzal, hogy meghatározza a filmekben jelen lévő szabadterfogatok méretét, illetve azok eloszlását.

CÉLKITŰZÉSEK

Az irodalmi áttekintésben bemutatásra kerültek a transzdermális terápiás rendszerek, illetve azok alkalmazásai a gyógyszerészi gyakorlatban. Jellemeztem a különböző típusú transzdermális rendszereket; különös tekintettel a mátrix típusú transzdermális terápiás rendszereket. Ismertetésre kerültek a mátrixok kialakításához szükséges különféle polimerek, amelyek alkalmasak arra, hogy a hatóanyag felszabadulhasson a létrehozott transzdermális rendszerből. A tapaszokból történő liberáció kinetikai aspektusai szintén bemutatásra kerültek.

A disszertáció kísérleti részének célkitűzései:

- metoprolol-tartarát tartalmú, különböző mennyiségű - az Európai Gyógyszerkönyvben hivatalos - polimereket tartalmazó tapaszok formulálása,
- a metoprolol-tartarát tapaszokból történő felszabadulásának *in vitro* jellemzése,
- a tapaszok szerkezete - különös tekintettel a különböző mennyiségű polimerekre - és a hatóanyag felszabadulás közötti kapcsolat felderítése,
- különböző matematikai modellek alkalmazhatóságának és megbízhatóságának jellemzése arra vonatkozóan, hogy miként szabadul fel a hatóanyag a tapaszokból,

- a polimerek által létrehozott szupramolekuláris szerkezet és a hatóanyag felszabadulás közötti kapcsolat leírása,
- a megfelelő arányú polimereket tartalmazó tapaszok nem-invazív jellemzése FT-IR spektroszkópia segítségével.

MÓDSZEREK

A tapaszok előállítása

Az első lépésben a felhasznált víz mennyiségének 2/3-át felmelegítettük 70°C-ra, ezt követően a metoprolol-tartarátot, a különböző típusú Metolose polimereket és az adalékanyagokat homogéne eloszlattuk a forró vízben. A fennmaradó 1/3 rész, 5°C-on tárolt vizet a homogenizálás után adtuk hozzá a rendszerhez. Ezt követően kevertettük és hűtöttük az elegyet mindaddig, míg az egyes komponensek feloldódtak benne. A különböző típusú akrilát polimerek (különböző Eudragit típusok) szobahőmérsékleten (25°C), alacsony fordulatszám mellett kerültek hozzáadásra a rendszerhez a későbbi buborékképződés megakadályozására.

Ez az elkészítési módszer lehetővé tette, hogy a metoprolol-tartarát teljes mértékben feloldódjon mielőtt beágyazódik a mátrixba, ezért a szárítási lépést követően a hatóanyag teljes mértékben diszpergáltan található meg a polimer mátrixban. A hűtési lépés során a Metolose tartalmú elegy viszkozitása megnövekszik, ami még inkább megnehezíti az akrilát polimerek kevertetését.

Az így elkészített keverék gumigyűrűkbe (d=54mm) került kiöntésre. Mindegyik minta 7,5 g elegyből került előállításra. A minták metoprolol-tartarát tartalma minden esetben 1,11 m/m % volt. A minták szárítása 3 napon keresztül, szobahőmérsékleten történt. A további vizsgálatok ezt követően történtek.

A modell hatóanyag és az alkalmazott polimerek inkompatibilitásának meghatározására tapaszok kerültek előállításra, amelyek meghatározott ideig történt tárolást (3 nap exsikkátorban) követően kerültek organoleptikus vizsgálatra. Ezt követően a makroszkópiusan homogén tapaszok kerültek további vizsgálatra.

Viszkozitás mérések

A szobahőmérsékleten előállított gél állagú elegyeket HAAKE VT550 Rheometer (Haake GmbH, Karlsruhe, Germany) segítségével vizsgáltam. A mérések 25°C-on zajlottak. Az egyensúlyi viszkozitás megállapítása céljából párhuzamos (n=3) méréseket végeztem. A viszkozitás - idő görbék a következő paraméterekkel kerültek rögzítésre: SV2 orsó, G= 50 1/perc, t(mérési)= 15 perc.

Az összetételek optimalizálása a hatóanyag felszabadulási vizsgálatok alapján

A hatóanyag felszabadulási vizsgálatokat Hanson SR8-Plus (Hanson Research, Chatsorth, USA) készülékkel végeztem, amely az Európai Gyógyszerkönyvnek megfelelően "paddle over disk" elrendezésben került alkalmazásra. A tapasztalásból történő hatóanyag felszabadulás 3 nap tárolást követően történt. Mérési körülmények a következők voltak: kioldó közeg mennyisége V=400 ml, kioldó közeg pH-ja pH=6,00. A kioldó közeg 32 ± 1 °C-os volt, az alkalmazott fordulatszám pedig G=25 1/min volt. A mintavétel előre meghatározott időpontokban történt Autoplus Maximizer rendszer és Auto Plus MultiFill gyűjtő (Hanson Research, Chatsorth, USA) segítségével. A kivett minta mennyisége V=10 ml volt, amelyben a metoprolol-tartarát mennyisége Auto Plus On-Line UV/VIS Autosamples spektrofotométer segítségével került meghatározásra 274 nm-en, kalibrációs görbe segítségével.

A kioldódási profil jellemzése különböző kinetikai modellekkel

A hatóanyag felszabadulás jellemzésére különböző matematikai modellek kerültek felhasználásra. A kioldódási görbék kiértékelésénél a *Microsoft Excel*[®] *Solver5.0* funkciója segítségével a hatóanyag-leadási profilra jellemző függvényt illesztettem az egyes görbékre, és meghatároztam az illesztések korrelációs együtthatóit.

FT-IR vizsgálatok

Az FT-IR spektrumok meghatározása JASCO FT/IR-4200 spektrofotométer segítségével történt 4000-400 cm^{-1} tartományban. 32 felvétel készült 4 cm^{-1} felbontásban, transzmittancia meghatározással. SpectraAnalysis szoftver segítségével 1757,7-2811,8 cm^{-1} tartományban kerültek jellemzésre az egyes tapasztalásokról készült spektrumok.

A tárolás nélküli és a tárolt tapaszok összehasonlítása FT-IR spektroszkópiával

A fenti módon elkészített tapaszok hatóanyaggal illetve hatóanyag nélkül 1 hónapon keresztül kerültek tárolásra 40 ± 2 °C-on, $75 \pm 5\%$ relatív nedvességtartalom mellett, nyitott edényben.

Az ATR-FTIR spektrumok meghatározása ATR Pro470H feltéttel rendelkező JASCO FT/IR-4200 spektrofotométer segítségével történt $4000-600$ cm^{-1} tartományban. 32 felvétel készült 4 cm^{-1} felbontásban.

Pozitron annihilációs élettartam spektroszkópiás vizsgálatok (PALS)

Polimerek esetében a pozitron-élettartam spektroszkópiát elterjedten alkalmazzák az üregméret eloszlás meghatározására. A mérések a mintákban lévő szabadtérfogatok és az ortho-pozitroniumatomok közötti kölcsönhatáson alapulnak.

A PALS-módszer esetében a minták mérése egy gyors-gyors koincidenziakörön alapuló élettartam-spektrométer segítségével történt. A detektorok BaF2 kristályok és XP2020Q fotoelektron-sokszorozó csövek alkalmazásával készültek, a mérőelektronika az Ortec cég szabványmoduljainak felhasználásával került összeállításra. A rendszer időfelbontása 200 ps volt. Minden esetben három élettartam-komponens (három pozitronállapot) került azonosításra a spektrumokban, amelyek közül a leghosszabb alkalmas a szabadtérfogatok átlagos méretének meghatározására.

EREDMÉNYEK

A preformulációs vizsgálatok és hatóanyag-kioldódás vizsgálatok eredményeként az Eudragit NE 30 D, Metolose SM 4000 és Metolose 90 SH 100.000 SR polimerekből sikerült megfelelő tulajdonságokkal rendelkező metoprolol-tartarát tartalmú, mátrix-típusú tapaszokat előállítani.

A polimer elegyek viszkozitás adatai azt mutatták, hogy a metoprolol-tartarát kis koncentrációban történő alkalmazása befolyásolja a cellulóz tartalmú oldatok viszkozitását; a csak a polimereket tartalmazó rendszerekkel összehasonlítva a Metolose 90 SH 100.000 SR alacsony koncentráció értékeknél növeli, amíg a Metolose SM 4000 csökkenti a polimer oldat viszkozitását. A Metolose 90 SH 100.000 SR nagyobb mértékben növeli a viszkozitását a polimer oldatoknak, mint a Metolose SM 4000, ezért az előbbi a kiöntéses módszerrel elkészített tapaszok esetében kisebb koncentrációban alkalmazható a buborékképződés elkerülése miatt. A viszkozitás mérési eredmények és az empirikus tapasztalatok alapján a Metolose 90 SH 100.000 SR 1,0 m/m % értékig, míg a Metolose SM 4000 2,0 m/m% értékig alkalmazható tapaszok előállítására.

A kioldódás vizsgálatok eredményei alapján a vízben nem oldódó, ugyanakkor vízben különböző pH értékeknél duzzadó, permeábilis Eudragit NE 30 D barrier funkciót tölt be a polimer kompozitokban. Mivel az Eudragit NE 30 D koncentrációja (6,67 m/m % vizes közegre vonatkoztatva) ugyanaz az érték volt minden alkalmazott tapasz esetében, így a hatóanyag felszabadulást a különböző mennyiségben alkalmazott Metolose SM 4000 és Metolose 90 SH 100.000 SR határozta meg. A kioldódás során késleltetett hatóanyag felszabadulást ($t_0 = 0$) nem tapasztaltam.

A metoprolol-tartarát nagyobb mennyiségben szabadult fel azokból a tapaszokból, amelyek a Metolose 90 SH 100.000 SR polimert nagyobb mennyiségben tartalmazták. Ez arra vezethető vissza, hogy ezekben a mátrixokban nagyobb mennyiségben találhatóak meg a hidroxipropoxil-csoportok, amelyek az eredmények alapján meghatározó szerepet játszanak a hatóanyag-felszabadulásban.

A hidroxipropoxil-csoportok aránya nem befolyásolta jelentősen a kioldódási görbe alakú paraméterét (β). Mivel a β értékek 0,42 és 0,59 között mozogtak, így elmondható, hogy a metoprolol-tartarát felszabadulása a Fick diffúzió tartományába esett. A hidroxil-csoportok metoxi-csoportokkal ellentétben alkalmasak H-hidak kialakítására,

ami megmagyarázza az egyes tapaszokból történő hatóanyag-felszabadulás közötti különbséget. Minél nagyobb mennyiségben tartalmaz a rendszer Metolose SM 4000-t, annál kisebb mértékű a kölcsönhatás a víz és a polimer mátrix között. A H-hidak kialakítását, illetve az ebből fakadó víz penetrációt a tapaszokba sokkal inkább elősegíti a Metolose 90 SH 100.000 SR alkalmazása, ami így hozzájárul a hatóanyag-felszabadulás sebességének és mennyiségének növekedéséhez. A kezdeti, lassabb iniciális fázis a H-hidak képzésével magyarázható, amelyek a tapaszok duzzadása során jönnek létre.

ATR-FTIR spektroszkópia alkalmazásával a metoprolol-tartarát jelenléte a tapaszokban leginkább az 1507 cm^{-1} -nél található, a hatóanyag CO_2 aszimmetrikus rezgésére jellemző csúcsával volt igazolható. Ez a csúcs mindegyik mintában megtalálható, amelyek a metoprolol-tartarátot tartalmazták. A polimer tapasz legjellemzőbb csúcsa 1726 cm^{-1} -nél található meg és mindegyik minta spektrumában előfordul. Egy hónapos tárolást követően sem a hatóanyagot tartalmazó mintákban, sem pedig a metoprolol-tartarátot nem tartalmazó tapaszokban nem jelentkeztek új csúcsok. Ezt a módszert alkalmasnak találtam gyors, nem-destruktív stabilitás vizsgálat elvégzésére.

Az FT-IR vizsgálatok a transzmittancia értékek növekedését eredményezték a tapaszok jellemző csúcsainál a Metolose 90 SH 100.000 SR tartalom növekedésével párhuzamosan. Ez a jelenség a polimer kompozit mikrostruktúrájában bekövetkező változással magyarázható, amit a Metolose 90 SH 100.000 SR-ben megtalálható hidroxil-csoportok indukálnak. Mivel az egyes spektrumok fedték egymást és nem jelentkezett új csúcs a különböző összetételű kompozitokban, így lehetővé vált kvantitatív analízis elvégzése. Ez a nem-invazív kvantitatív analízis a görbe alatti terület meghatározásán alapul a karakterisztikus hullámszám-tartományban.

Jó korrelációval rendelkező lineáris kapcsolat hozható létre az FT-IR spektrumok AUC (tartomány: $1757,7\text{-}2811,8\text{ cm}^{-1}$) értéke és a metoprolol-tartarát felszabadulására jellemző $\log \tau_{63,2}$ értékek (y) között.

Az eredmények alapján elmondható, hogy az FT-IR spektroszkópia alkalmazása ajánlható a tapaszok gyártásközi, nem-destruktív ellenőrzésére. PALS spektroszkópiai mérések eredményei alapján az o-Ps élettartam értékek nagyobb értékek felé tolódtak el azon tapaszok esetében, amelyek a Metolose 90 SH 100.000 SR polimert nagyobb arányban tartalmazták. Mindamellett elmondható, hogy lényeges különbséget nem

tapasztaltam az egyes tapaszok szabadtérfogat értékeiben. A mikroszkópikus- és makroszkópikus porozitás értékek növekedtek a Metolose 90 SH 100.000 SR mennyiségének növekedésével, ami gyorsabb iniciális sebességet és nagyobb kioldódott hatóanyag mennyiséget eredményezett.

A 6. órában felszabadult metoprolol-tartarát (m/m %) és az ortho-pozitrónium élettartam (τ , ps), illetve a Metolose SM 4000 relatív koncentrációja (m/m %) közötti kapcsolat a következő polinomiális összefüggéssel írható le:

$$y = ax^2 + bx + c$$

ahol

a konstansok értékei a 6. órában felszabadult metoprolol-tartarát és a Metolose SM 4000 relatív koncentrációja között a következők:

$$a = -0,00296$$

$$b = 3,3729$$

$$c = 18,295$$

$$R^2 = 0,9857$$

A konstansok értékei az o-Ps élettartam és a Metolose SM 4000 relatív koncentrációja között a következők:

$$a = -0,00061$$

$$b = 0,7936$$

$$c = 1963,6$$

$$R^2 = 0,8981$$

A fenti összefüggések alapján elmondható, hogy a Metolose SM 4000 relatív koncentrációjának függvényében jó korrelációval jellemezhető a polimer mátrixok szabadtérfogata és a 6. órában felszabadult hatóanyag mennyisége. Ezek az összefüggések segítenek meghatározott hatóanyag leadással rendelkező terápiás rendszerek tervezésében.

A polimer filmek pozitronium élettartam értékei nem utalnak jelentős változásra a szabadtérfogat értékekben, ugyanakkor a hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt szerepük nyilvánvaló. Ez azt jelzi, hogy a metoprolol-tartarát tartalmú filmek Metolose SM 4000 és Metolose 90 SH 100.000 SR polimer arányaik függvényében kis mértékben eltérő szerkezettel rendelkeznek. Ennek elemzésére készítettem metoprolol-tartarát tartalmú-

és csak polimereket tartalmazó, hatóanyag nélküli filmeket. Az eredmények azt mutatják, hogy a metoprolol-tartarát jelenlététől függetlenül mindegyik tapasz esetében kb. 2010 ps (statisztikai hibán belüli) élettartam volt mérhető, azaz mindegyik polimer mátrix közel azonos szabadterfoggal rendelkezett. Ez azt jelenti, hogy a Metolose SM 4000 és Metolose 90 SH 100.000 SR egymással helyettesíthető és a filmben igen hasonló szerkezettel rendelkezik. A hatóanyaggal a két különböző típus eltérően reagált; a Metolose 90 SH 100.000 SR gyorsabb és teljesebb hatóanyag-felszabadulást tett lehetővé.

KÖVETKEZTETÉSEK

- Eudragit és Metolose polimereket különböző arányban tartalmazó tapaszok kerültek előállításra a kísérleti munka során. A tapaszok modell hatóanyagként metoprolol-tartarátot tartalmaztak. A vizsgálatok során a különböző összetételek hatóanyag-felszabadulásra gyakorolt hatását elemeztem.
- A preformulációs munka során meghatároztam, hogy melyik típusú Eudragit és Metolose alkalmas metoprolol-tartarát tartalmú transzdermális tapaszok létrehozására. A vizsgálatok alapján új, Eudragit NE 30 D-ből és különböző Metolose-okból álló mátrix-típusú tapaszokat készítettem.
- A szupramolekuláris szerkezet - mely szoros kapcsolatban áll a H-kötésekkel – nagymértékben befolyásolta a hatóanyag-felszabadulást. A szupramolekuláris struktúrában bekövetkező változások jól nyomon követhetők voltak pozitron annihilációs élettartam spektroszkópia segítségével. A módszer lehetővé tette a minták szabadterefogat változása és a minták polimer szerkezete közötti kapcsolat feltárását.
- A Metolose SM 4000 és a Metolose 90 SH 100.000 SR arányának változtatása alkalmas arra, hogy a metoprolol-tartarát meghatározott mennyiségben és meghatározott kinetikával szabaduljon fel a polimer mátrixból.
- Eudragit NE 30 D barrier funkciót tölt be a polimer kompozitban, míg a hatóanyag-felszabadulás a vízdékony Metolose SM 4000 és Metolose 90 SH 100.000 SR arányának változtatásával kontrollálható.
- A 6. órában felszabadult hatóanyag-mennyiség és a Metolose SM 4000 relatív koncentrációja közötti kapcsolat megfelelő korrelációs együtthatóval rendelkező polinomiális összefüggéssel jellemezhető.

- A tapaszok tárolása során a stabilitás vizsgálatok FT-IR spektroszkópia segítségével történtek. A módszer alkalmas a tapaszok stabilitásának gyors, nem-destruktív módszerrel történő meghatározására.
- A tapaszok FT-IR transzmittancia értékeiből képzett spektrumok karakterisztikus tartományában lévő görbe alatti terület értéke és a tapaszokból felszabaduló metoprolol-tartarát kinetikáját jellemző $\log\tau_{63.2}$ értéke közötti kapcsolat jó korreláció mellett lineáris összefüggéssel írható le. A módszer alkalmas lehet a kívánt kioldódási profillal rendelkező tapaszok gyors, gyártásközi kontrolljára.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények

Papp, J, Horgos, J, Szente, V, Zelkó, R. Correlation between the FT-IR characteristics and metoprolol tartrate release of methylcellulose-based patches. *Int J Pharm.* 2010;392:189-191. IF= 3,607

Papp, J, Szente, V, Süvegh, K, Zelkó, R. Correlation between the free volume and the metoprolol tartrate release of Metolose patches. *J Pharm Biomed Anal.* 2010;51:244-247. IF= 2,733

Papp, J, Marton, S, Süvegh, K, Zelkó, R. The influence of Metolose structure on the free volume and the consequent metoprolol tartrate release of patches. *Int J Biol Macromol.* 2009;44:6-8. IF= 2,366

Könyvfejezetek

Papp, J, Zelkó, R. Significance of the nonionic surfactants – A pharmaceutical approach. In: *Wendt, PL, Hoysted DS (eds.): Non-Ionic Surfactants.* Hauppauge, NY: Nova Science Publishers Inc. 2009: 229-244.

Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

Papp, J, Marton, S, Csóka, G. Eudragit NE 30 D tartalmú membrán kontrollált TTS rendszerek formulálása és vizsgálata. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII.* Budapest, 2006. május 25-27.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori munkám elkészítésében nagy segítséget nyújtott témavezetőm, Prof. Dr. Marton Sylvia. Köszönettel tartozom útmutatásaiért, támogatásáért és kitartásáért. Emellett szeretném köszönetemet kifejezni a lehetőségért, hogy a Gyógyszerészeti Intézetben dolgozhattam.

Köszönet illeti továbbá Dr. Zelkó Románát, aki kimeríthetetlen energiával, lelkesedéssel és önzetlenséggel segítette a disszertáció létrejöttét. A konzultációkat mindig megőrzöm emlékezetemben.

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet Dr. Csóka Gabriellának, aki bevezetett a gyógyszerészi gyakorlatokba. Reimann Pálné gyakorlati segítsége szintén nagyon inspirálóan hatott rám a gyakorlati munka során.

Köszönet illeti Dr. Süvegh Károlyt, aki a PALS analízisek elvégzésében nyújtott nélkülözhetetlen segítséget. *Köszönöm Szüleimnek és Családomnak.*